

靶向 m⁶A 调控因子的肿瘤治疗策略研究进展： 从机制到临床转化

吴红梅¹，莫林烽¹，覃艳^{2*}，谭演清¹，赖庆富²，李威君³

(¹ 广州华商职业学院 医学技术学院, 广东 广州 511300; ² 广州华商职业学院 药物技术学院, 广东 广州 511300; ³ 广州华商学院 健康医学院, 广东 广州 511300)

摘要: N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 作为真核生物 RNA 中最主要的内部化学修饰, 其动态可逆的调控过程由“写入者” (甲基转移酶)、“擦除者” (去甲基化酶) 和“阅读者” (识别蛋白) 共同完成, 在肿瘤的发生、发展、治疗抵抗及免疫逃逸中扮演着关键角色, 而靶向 m⁶A 调节因子可能在肿瘤治疗和多药耐药中发挥关键作用。本综述系统阐述了 m⁶A 调控网络作为治疗靶点的生物学基础, 分析了针对上述三类调控因子的干预策略, 并探讨了当前临床转化面临的主要挑战, 以为推动 m⁶A 靶向治疗的临床转化提供理论参考。

关键词: m⁶A 修饰; 肿瘤治疗; 甲基转移酶; 去甲基化酶; 识别蛋白; 临床转化

DOI: <https://doi.org/10.71411/smn.2025.v1i1.1167>

Research Progress on Tumor Therapeutic Strategies Targeting m⁶A Regulators: From Mechanisms to Clinical Translation

Wu Hongmei¹, Mo Linfeng¹, Qin Yan^{2*}, Tan Yanqing¹, Lai Qingfu², Li
Weijun³

(¹ Guangzhou Huashang Vocational College, Medical Technology College, Guangzhou, Guangdong, 511300, China; ² Guangzhou Huashang Vocational College, School of Pharmaceutical Technology, Guangzhou, Guangdong, 511300, China; ³ Guangzhou Huashang College, School of Health Sciences, Guangzhou, Guangdong, 511300, China)

Abstract: As the predominant internal chemical modification in eukaryotic RNA, N⁶-methyladenosine (m⁶A) undergoes dynamic and reversible regulation by "writers" (methyltransferases), "erasers" (demethylases), and "readers" (recognition proteins). This process plays a critical role in tumor initiation, progression, therapeutic resistance, and immune evasion. Targeting m⁶A regulators may therefore serve as a pivotal strategy in cancer therapy and overcoming multidrug resistance. This review systematically elaborates the biological basis of the m⁶A regulatory net-

作者简介: 吴红梅 (1994-), 女, 广西平南, 硕士, 研究方向: 分子流行病学。

莫林烽 (1996-), 男, 广东罗定, 硕士, 研究方向: 分子流行病学。

覃艳 (1998-), 女, 湖南怀化, 硕士, 研究方向: 药理学。

谭演清 (1989-), 女, 广东江门, 硕士, 研究方向: 食品营养。

赖庆富 (1995-), 男, 江西赣州, 硕士, 研究方向: 药物分析。

李威君 (1985-), 男, 广东梅州, 硕士, 研究方向: 中医内科。

通讯作者: 覃艳, 通讯邮箱: qinyan9826@163.com

work as a therapeutic target, analyzes intervention strategies directed at the three classes of regulators mentioned above, and discusses the major challenges currently faced in clinical translation. The aim is to provide a theoretical reference for advancing the clinical translation of m⁶A-targeted therapies.

Keywords: m⁶A modification; Tumor therapy; Methyltransferase; Demethylase; Recognition protein; Clinical translation

引言

N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰是真核细胞中最普遍且可逆的动态表观遗传修饰, 广泛参与 mRNA 及非编码 RNA 的代谢调控^{[1][2]}。作为 RNA 表观遗传学的核心机制, m⁶A 通过调节 RNA 剪接、稳定性、翻译及降解等过程, 直接影响基因表达与细胞命运^[3]。在肿瘤领域, m⁶A 失调已被证实通过驱动化疗抵抗、免疫逃逸、代谢重编程等关键恶性表型, 促进癌症发生发展^{[4][5][6][7]}。其动态可逆特性由“写入者”(甲基转移酶)、“擦除者”(去甲基化酶)及“阅读者”(识别蛋白)协同调控, 构成肿瘤表观遗传网络的枢纽^{[1][4][8]}。研究表明, m⁶A 修饰异常与多种癌症(如肺癌、卵巢癌、结直肠癌)的进展及预后显著相关, 凸显其在肿瘤生物学中的核心调控地位^[6, 9-11]。因此, 探讨靶向 m⁶A 调控因子的肿瘤治疗策略对于肿瘤的精准防治具有重要公共卫生学意义。本综述通过整合近年重要研究, 系统梳理 m⁶A 作为生物标志物和治疗靶点的转化前景, 并分析当前挑战与未来方向, 以期为该领域的深入研究提供理论参考。

1 m⁶A 调控网络作为治疗靶点的生物学基础

m⁶A 修饰的动态调控依赖于三类关键因子的协同作用(图 1): 一是写入者(以 METTL3/METTL14 复合物为核心的甲基转移酶), 负责催化 RNA 腺苷 N⁶ 位的甲基化, 形成 m⁶A 修饰^{[8][12]}; 二是擦除者(包括 FTO、ALKBH5 等去甲基化酶), 可逆转 m⁶A 修饰, 实现表观转录组的动态平衡^{[8][12][13]}; 三是阅读者(如 YTHDF/YTHDC 家族蛋白和 IGF2BP 等识别蛋白), 通过特异性识别 m⁶A 修饰, 调控 RNA 的稳定性、翻译效率及降解等过程, 从而决定靶 RNA 的命运^{[8][12][14]}。该调控网络通过精细调节编码 RNA 与非编码 RNA 的功能, 参与多种生理与病理过程的调控^{[8][12][15]}, 其稳态对维持基因正常表达至关重要, 一旦失衡可直接导致癌基因或抑癌基因的异常表达^{[15][16]}。研究表明, m⁶A 调控因子的异常表达可影响药物靶点或代谢通路相关 RNA 的稳定性, 降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^{[14][17][18]}; 同时, m⁶A 修饰还参与肿瘤免疫微环境的塑造, 例如去甲基化酶 ALKBH5 可通过调控免疫检查点相关转录本的 m⁶A 水平促进肿瘤细胞逃避免疫监视^{[13][19]}, 而 m⁶A 阅读蛋白则可调节免疫细胞浸润与功能, 影响免疫治疗响应^{[19][20]}。此外, m⁶A 失调还能驱动肿瘤代谢重编程, 其通过调节糖酵解、脂质合成等核心代谢酶基因的 RNA 稳定性或翻译效率, 改变肿瘤细胞的能量代谢途径, 支持恶性增殖与存活^{[18][19]}。实验证据显示, 靶向 m⁶A 调控因子可逆转肿瘤代谢异常表型^[19], 提示其在肿瘤代谢干预治疗中的潜在价值。

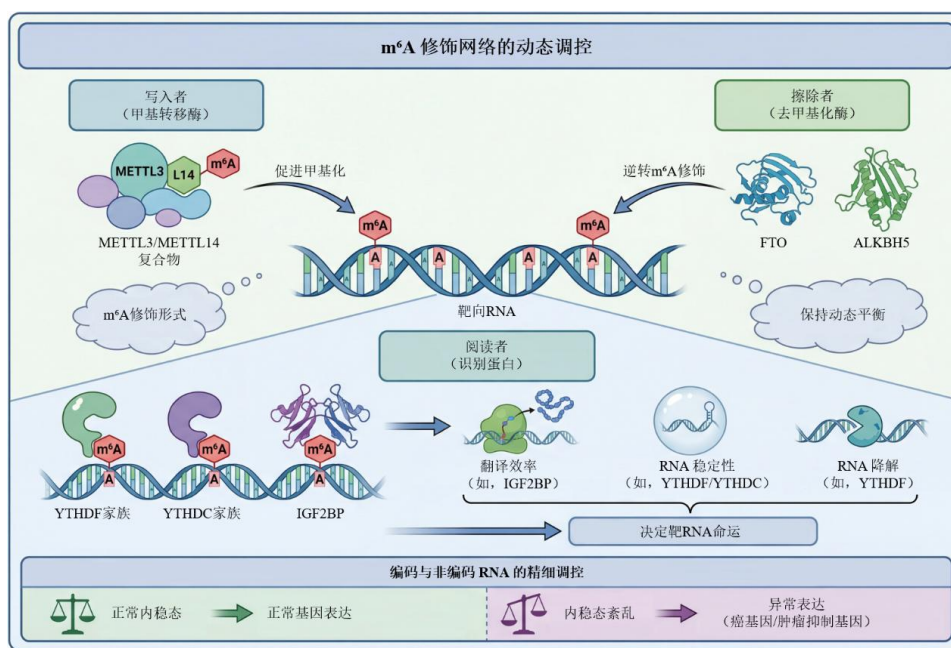


图 1 m⁶A 修饰动态调控网络示意图

2 靶向 m⁶A 调控因子的临床治疗策略

2.1 靶向甲基转移酶（写入者）的治疗策略

METTL3 作为 m⁶A 甲基转移酶的核心催化亚基，在多种恶性肿瘤中高表达，已成为重要治疗靶点。近年来，METTL3 小分子抑制剂的开发取得显著进展。首个选择性抑制剂 STM2457，在急性髓系白血病（AML）等肿瘤中表现出良好疗效，其通过抑制 METTL3 活性，降低关键癌基因的 m⁶A 修饰与翻译效率，从而诱导细胞分化并抑制增殖^{[21][22]}。值得注意的是，METTL3 抑制剂的疗效具有肿瘤类型依赖性。例如，在肝癌中沉默 METTL3 可显著抑制肿瘤进展，其机制与调控 RDM1、USP7 等靶基因的 m⁶A 修饰密切相关^[23]，提示抑制剂设计需考虑肿瘤类型依赖性。除直接抑制催化活性外，间接调控 METTL3 稳定性也是一种可行策略。研究表明，METTL3 的表达受 HSP90 伴侣蛋白调控，使用 HSP90 抑制剂可降低 METTL3 蛋白水平，在结直肠癌等模型中显示出协同抗肿瘤效果^[24]。

2.2 靶向去甲基化酶（擦除者）的干预策略

FTO 与 ALKBH5 作为 m⁶A 去甲基化酶，在多种肿瘤中发挥促癌作用，是重要的药物开发靶点。Yue 等人报道的 FTO 抑制剂 FB23-2 及其衍生物 FB23-3，在急性髓系白血病（AML）中显示出显著治疗活性^[25]。该抑制剂通过特异性结合 FTO 活性中心，抑制其去甲基化功能，恢复靶基因的 m⁶A 修饰水平，进而增强 ASB2 和 RARA 等分化相关基因的 mRNA 稳定性，促进白血病细胞分化。同时，FTO 抑制剂可增强 AML 细胞对阿糖胞苷等化疗药物的敏感性，为联合治疗提供了机制基础^[26]。在 ALKBH5 抑制剂方面，研究揭示了 ALKBH5-ITGB1 通路在卵巢癌进展中的关键作用。靶向该通路的小分子抑制剂可通过调控 m⁶A 修饰水平，抑制肿瘤细胞增殖与转移，并逆转免疫逃逸机制，展现出潜在治疗价值^[27]。此外，新型 ALKBH5 抑制剂 MV1035 等在胶质母细胞瘤模型中亦表现出良好抗肿瘤活性^[28]。值得注意的是，去甲基化酶抑制剂具有调节肿瘤免疫微环境的独特功能。研究表明，抑制 FTO 活性可协同抗 PD-1 治疗，显著增强黑色素瘤

的免疫治疗响应, 为克服免疫治疗耐药提供了新的联合策略^[29]。

2.3 靶向识别蛋白(阅读者)的治疗探索

m⁶A 识别蛋白是 RNA 甲基化的关键效应分子, 在肿瘤发展中起核心调控作用, 已成为重要治疗靶点, 其中 IGF2BP 和 YTHDF 家族是当前研究焦点。IGF2BP 家族(IGF2BP1/2/3)通过识别癌基因(如 MYC、EGFR) m⁶A 修饰增强其 RNA 稳定性与翻译, 驱动实体瘤进展与耐药^{[30][31][32]}。针对 IGF2BP1 的小分子抑制剂 AVJ16 通过高亲和力结合其 KH3-KH4 双域界面, 可阻断其 RNA 结合活性, 在体内外模型中显著抑制肿瘤细胞迁移、增殖并诱导细胞死亡, 为 IGF2BP1 高表达肿瘤提供了精准治疗策略^{[33][34]}。在血液系统肿瘤中, m⁶A 识别蛋白同样发挥着关键调控作用。例如在 AML 中, YTHDF2 对白血病干细胞的自我更新与致瘤性至关重要。靶向抑制 YTHDF2 可选择性清除 LSCs, 且对正常造血干细胞影响小, 为克服白血病复发与耐药提供新策略^[35]。在肿瘤免疫调控方面, YTHDF 家族通过多机制参与免疫应答的精细调控。YTHDF1 在树突状细胞中通过促进溶酶体蛋白酶翻译抑制抗原交叉呈递, 其抑制可增强 T 细胞活化并提高 PD-L1 阻断治疗的响应性^[36]; 而 YTHDF2 在肿瘤细胞中通过调节代谢和炎症因子表达促进免疫逃逸, 其降解可协同 PD-1/PD-L1 抑制剂显著增强抗肿瘤免疫应答^[37]。这些研究共同表明, 靶向 m⁶A 识别蛋白不仅可直接影响肿瘤细胞生物学行为, 还能重塑肿瘤免疫微环境, 为联合免疫治疗提供了新的分子靶点与策略依据。

3 临床转化挑战

尽管靶向 m⁶A 调控因子(如 METTL3、FTO、YTHDF 家族)已成为新型抗肿瘤策略的重要方向^{[1][38][39]}, 但其临床转化仍面临多重挑战。首要瓶颈在于治疗抵抗机制复杂: m⁶A 通过动态修饰影响化疗、靶向治疗、放疗及免疫治疗的敏感性, 但耐药机制尚未完全阐明^[7]。有研究表明在免疫治疗领域, m⁶A 修饰可调控 PD-L1 等免疫检查点表达, 但如何精准利用该机制逆转免疫耐药仍需深入探索^{[5][11][40]}。

其次, 肿瘤异质性导致 m⁶A 调控呈现情境依赖性, 同一调控因子在不同癌种或微环境中可能发挥促癌或抑癌的双重作用^{[41][42]}。研究表明, m⁶A 甲基化组在大多数肿瘤组织中表现出与正常组织不同的异质性特征, 导致不同癌症类型的临床结局差异^[43]。例如, 在前列腺癌(PCa)中鉴定出三种不同的 m⁶A 调控模式: 预后最佳的调控簇以 METTL14 和 ZC3H13 高表达为特征, 伴随低突变率及低肿瘤异质性; 而预后最差的调控簇则呈现 KIAA1429 和 HNRNPA2B1 的显著高表达^[20]。这种异质性源于细胞特异性 m⁶A 调节因子的存在(如 CAPRIN1 通过调控 TP53 的 m⁶A 水平影响癌症进展)^[43], 导致相同靶向策略在不同肿瘤微环境或患者亚群中疗效迥异。因此, 解析肿瘤特异性 m⁶A 调控网络是精准治疗的前提。

第三, 现有靶向药物存在选择性不足与脱靶风险, 且缺乏适配的体内递送系统以提升肿瘤特异性^{[38][39]}。现有 m⁶A 靶向药物面临同源蛋白家族选择性低的瓶颈。m⁶A 调控因子常存在功能冗余的结构同源蛋白, 而当前小分子抑制剂难以实现高特异性结合^[44]。临床前模型显示, 脱靶效应可能干扰正常细胞生理功能^[45], 例如非特异性抑制 m⁶A 修饰可能破坏免疫细胞行为与肿瘤代谢的互作轴^{[46][47]}。此外, m⁶A 调控网络与组蛋白修饰、DNA 甲基化等表观遗传途径存在广泛交叉对话^{[48][49]}, 进一步增加脱靶风险。因此, 提升药物选择性需结合结构生物学指导的变构抑制剂设计(如针对 YTHDF/YTHDC 家族)^[9], 并开发肿瘤特异性递送系统以降低系统性毒性。此外, 实时监测 m⁶A 修饰动态的技术局限阻碍了治疗响应评估。目前缺乏标准化的 m⁶A 检测方法, 且临床样本(如穿刺活检)的 RNA 量常不足以支持高灵敏度测序^{[9][45]}。m⁶A 测序(m⁶A-seq)与 RNA-seq 的整合分析虽能揭示修饰异质性^[43], 但其操作复杂性难以匹配临床诊疗时效性。如在鼻咽癌(NPC)等肿瘤中, m⁶A 修饰与 TME 免疫细胞浸润的关联研究仍受限于临床样本数据的

可及性^{[50][51]}。因此,未来尚需开发微创液体活检技术捕获循环 RNA 中的 m⁶A 标志物,以及建立基于多组学(如表观转录组与免疫组库联合分析)的动态监测平台^{[9][52]},以期为个体化治疗提供实时调控图谱。

4 小结与展望

尽管靶向 m⁶A 调控网络在肿瘤诊疗中潜力显著,但其临床转化仍面临诸多挑战,这些挑战也指明了未来的研究方向。主要挑战包括:首先, m⁶A 调控因子表现出显著的情境依赖性功能特征:同一分子在不同肿瘤类型、进展阶段乃至细胞亚群中可能发挥完全相反的生物学效应,这就要求相应的靶向治疗必须建立在精确的分子分型基础上,避免采用同质化的干预策略。其次,药物开发存在瓶颈。针对 m⁶A “写入”“擦除”及“阅读”蛋白开发高选择性、低毒性的小分子抑制剂仍有难度,尤其对于缺乏典型活性位点的“阅读者”蛋白。第三,检测技术仍有局限。目前广泛采用的 m⁶A 检测方法(如 MeRIP-seq)通常需要大量细胞输入,分辨率有限,难以揭示肿瘤微环境中单细胞水平的修饰异质性。最后,调控网络的复杂性尚未完全解析。m⁶A 修饰与非编码 RNA 网络(如 miRNA、lncRNA、circRNA)之间存在广泛互作,形成多维调控网络,其全局作用机制仍有待阐明。

展望未来,突破方向可围绕以下方面展开:一是开发新一代测序技术,如单细胞 m⁶A 测序和基于纳米孔的直接测序方法,以更高分辨率绘制肿瘤表观转录组图谱。二是借助人工智能与深度学习加速药物设计,尤其是针对传统“难成药”靶点的化合物开发。三是深入探究 m⁶A 在肿瘤免疫微环境中的作用机制,解析其如何调控肿瘤细胞与免疫/基质细胞的相互作用,为联合免疫治疗提供新靶点。四是进一步推动有潜力的候选分子完成系统临床前研究并进入临床试验,同时探索基于 m⁶A 修饰谱的患者分层策略,以提升治疗的精准性和临床转化效率。

参考文献:

- [1] Liu S, Chen S, Tang C, et al. The emerging therapeutic target of dynamic and reversible N6-methyladenosine modification during cancer development[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 970833.
- [2] Wen T, Li T, Xu Y, et al. The role of m6A epigenetic modifications in tumor coding and non-coding RNA processing[J]. *Cell communication and signaling : CCS*, 2023, 21(1): 355.
- [3] Wang T, Kong S, Tao M, et al. The potential role of RNA N6-methyladenosine in Cancer progression[J]. *Molecular cancer*, 2020, 19(1): 88.
- [4] Xu Z, Sun B, Wang W, et al. Research progress on m6A and drug resistance in gastrointestinal tumors[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1565738.
- [5] Pan J, Huang T, Deng Z, et al. Roles and therapeutic implications of m6A modification in cancer immunotherapy[J]. *Frontiers in immunology*, 2023, 14: 1132601.
- [6] Liu Z H, Ma P, He Y, et al. The Mechanism and Latest Progress of m6A Methylation in the Progression of Pancreatic Cancer[J]. *International journal of biological sciences*, 2025, 21(3): 1187-1201.
- [7] Liu W W, Zhang Z Y, Wang F, et al. Emerging roles of m6A RNA modification in cancer therapeutic resistance[J]. *Experimental hematology & oncology*, 2023, 12(1): 21.
- [8] Liu Z X, Li L M, Sun H L, et al. Link Between m6A Modification and Cancers[J]. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2018, 6: 89.
- [9] Yan Y, Yin J, Ding Q, et al. M6A RNA modification: focusing on non-small cell lung cancer progression, therapeutic strategies and challenges[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1622359.

- [10] Guo J, Zheng J, Zhang H, et al. RNA m6A methylation regulators in ovarian cancer[J]. *Cancer cell international*, 2021, 21(1): 609.
- [11] Shi T, Zhang H, Chen Y. The m6A revolution: transforming tumor immunity and enhancing immunotherapy outcomes[J]. *Cell Biosci*, 2025, 15(1): 27.
- [12] Meng Q, Schatten H, Zhou Q, et al. Crosstalk between m6A and coding/non-coding RNA in cancer and detection methods of m6A modification residues[J]. *Aging*, 2023, 15(13): 6577-6619.
- [13] Kapadia B, Roychowdhury A, Kayastha F, et al. m6A eraser ALKBH5/treRNA1/DDX46 axis regulates BCR expression[J]. *Neoplasia (New York, NY)*, 2025, 62: 101144.
- [14] Mao Z, Wang B, Zhang T, et al. The roles of m6A methylation in cervical cancer: functions, molecular mechanisms, and clinical applications[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 734.
- [15] Jayasree PJ, Dutta S, Karemore P, et al. Crosstalk Between m6A RNA Methylation and miRNA Biogenesis in Cancer: An Unholy Nexus[J]. *Molecular biotechnology*, 2024, 66(11): 3042-3058.
- [16] Gao R, Ye M, Liu B, et al. m6A Modification: A Double-Edged Sword in Tumor Development[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 679367.
- [17] Xu X, Zhao J, Yang M, et al. The emerging roles of N6-methyladenosine RNA modifications in thyroid cancer[J]. *European journal of medical research*, 2023, 28(1): 475.
- [18] Wang L, Tang Y. N6-methyladenosine (m6A) in cancer stem cell: From molecular mechanisms to therapeutic implications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114846.
- [19] Li X, Peng L, Yang X, et al. N6-methyladenosine RNA methylation, a new hallmark of metabolic reprogramming in the immune microenvironment[J]. *Frontiers in immunology*, 2024, 15: 1464042.
- [20] Liu Z, Zhong J, Zeng J, et al. Characterization of the m6A-Associated Tumor Immune Microenvironment in Prostate Cancer to Aid Immunotherapy[J]. *Frontiers in immunology*, 2021, 12: 735170.
- [21] Yankova E, Blackaby W, Albertella M, et al. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 597-601.
- [22] Xiao H, Zhao R, Meng W, et al. Effects and translational characteristics of a small-molecule inhibitor of METTL3 against non-small cell lung cancer[J]. *Journal of pharmaceutical analysis*, 2023, 13(6): 625-639.
- [23] Liu J, Harada B T, He C. Regulation of gene expression by N6-methyladenosine in cancer[J]. *Trends in cell biology*, 2019, 29(6): 487-499.
- [24] Meng H, Jalal M, Wang H, et al. 17-AAG promotes the degradation of HSP90 client METTL3 to suppress MYC RNA m(6)A modification and expression in colorectal cancer[J]. *International journal of biological macromolecules*, 2026, 337(Pt 1): 149421.
- [25] Huang Y, Su R, Sheng Y, et al. Small-Molecule Targeting of Oncogenic FTO Demethylase in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Cancer cell*, 2019, 35(4): 677-691.
- [26] Su R, Dong L, Li Y, et al. Targeting FTO Suppresses Cancer Stem Cell Maintenance and Immune Evasion[J]. *Cancer cell*, 2020, 38(1): 79-96.
- [27] He Z, Wang D, Zhao W, et al. ALKBH5-Mediated ITGB1 m6A Modification in Ovarian Cancer Progression and Immune Evasion[J]. *NPJ precision oncology*, 2025, 9(1): 399.
- [28] Malacrida A, Di Domizio A, Bentivegna A, et al. MV1035 Overcomes Temozolomide Resistance in Patient-Derived Glioblastoma Stem Cell Lines[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1): 70.

- [29] Chen A, Zhang V X, Zhang Q, et al. Targeting the oncogenic m6A demethylase FTO suppresses tumorigenesis and potentiates immune response in hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2024, 74(1): 90-102.
- [30] Wang X, Lu Z, Gomez A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [31] Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N(6)-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J]. *Nature cell biology*, 2018, 20(3): 285-295.
- [32] Müller S, Bley N, Busch B, et al. The oncofetal RNA-binding protein IGF2BP1 is a druggable, post-transcriptional super-enhancer of E2F-driven gene expression in cancer[J]. *Nucleic acids research*, 2020, 48(15): 8576-8590.
- [33] Wallis N, Gershon T, Shaaby S, et al. AVJ16 inhibits lung carcinoma by targeting IGF2BP1[J]. *Oncogene*, 2025, 44(35): 3239-3254.
- [34] Singh A, Singh V, Wallis N, et al. Development of a specific and potent IGF2BP1 inhibitor: A promising therapeutic agent for IGF2BP1-expressing cancers[J]. *European journal of medicinal chemistry*, 2024, 263: 115940.
- [35] Paris J, Morgan M, Campos J, et al. Targeting the RNA m(6)A Reader YTHDF2 Selectively Compromises Cancer Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia[J]. *Cell stem cell*, 2019, 25(1): 137-148.
- [36] Han D, Liu J, Chen C, et al. Anti-tumour immunity controlled through mRNA m(6)A methylation and YTHDF1 in dendritic cells[J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 270-274.
- [37] Xiao S, Ma S, Sun B, et al. The tumor-intrinsic role of the m(6)A reader YTHDF2 in regulating immune evasion[J]. *Science immunology*, 2024, 9(95): eadl2171.
- [38] Mao M, Zhang J J, Xu Y P, et al. Regulatory effects of natural products on N6-methyladenosine modification: A novel therapeutic strategy for cancer[J]. *Drug discovery today*, 2024, 29(2): 103875.
- [39] Deng LJ, Deng WQ, Fan SR, et al. m6A modification: recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond[J]. *Molecular cancer*, 2022, 21(1): 52.
- [40] Liu X, Ma C, Liu H, et al. M6A regulator expression patterns predict the immune microenvironment and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2022, 148(10): 2803-2814.
- [41] Liao Y, Han P, Zhang Y, et al. Physio-pathological effects of m6A modification and its potential contribution to melanoma[J]. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 2021, 23(11): 2269-2279.
- [42] Qu Y, Gao N, Zhang S, et al. Role of N6-methyladenosine RNA modification in cancer[J]. *MedComm*, 2024, 5(9): e715.
- [43] Lin Y, Li J, Liang S, et al. Pan-cancer Analysis Reveals m6A Variation and Cell-specific Regulatory Network in Different Cancer Types[J]. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 2024, 22(4): 133-146.
- [44] Sivalingam A M, Sureshkumar D D. The Central Role of m6A as Epigenetic Regulator in Metabolic Disorders of Therapeutic Potential and Clinical Implications[J]. *Molecular neurobiology*, 2025, 63(1): 247.
- [45] Liu S, Liu M, Li Y, et al. N6-methyladenosine-dependent signaling in colorectal cancer: Functions and clinical potential[J]. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2024, 198: 104360.
- [46] Gu J, Cao H, Chen X, et al. RNA m6A modifications regulate crosstalk between tumor metabolism

and immunity[J]. *Wiley interdisciplinary reviews RNA*, 2024, 15(1): e1829.

[47] Zhang Z, Liu F, Chen W, et al. The importance of N6-methyladenosine modification in tumor immunity and immunotherapy[J]. *Experimental hematology & oncology*, 2022, 11(1): 30.

[48] Yang M, Zhou Y, Yang L, et al. M6AREG 2.0: the landscape of m6A-centered crosstalk with diverse epigenetic regulation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2026, 54(D1): D1457-d1468.

[49] Rath S, Chakraborty D, Pradhan J, et al. Epigenomic interplay in tumor heterogeneity: Potential of epidrugs as adjunct therapy[J]. *Cytokine*, 2022, 157: 155967.

[50] Wang Y, Peng L, Wang F. M6A-mediated molecular patterns and tumor microenvironment infiltration characterization in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer biology & therapy*, 2024, 25(1): 2333590.

[51] Ji FH, Yang Z, Sun C, et al. Characterization of m6A methylation modifications and tumor microenvironment infiltration in thyroid cancer[J]. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 2023, 25(1): 269-282.

[52] Guo Y, Bai Y, Wang L, et al. The significance of m6A RNA methylation modification in prognosis and tumor microenvironment immune infiltration of cervical cancer[J]. *Medicine*, 2022, 101(26): e29818.